

# 多项肿瘤标记物在胃癌诊断中的筛选及应用价值

厦门大学附属福州第二医院普通外科（福州 350007） 陈国平 陈剑明

**【摘要】 目的** 探讨多项肿瘤标记物在胃癌诊断中的筛选及应用价值。**方法** 通过 Array-ELISA 检测胃癌患者（胃癌组）、健康体检者（对照组）血清中在癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 199（CA199）、糖类抗原 242（CA242）、糖类抗原 724（CA724）、糖类抗原 50（CA50）、甲胎蛋白（AFP）、糖类抗原 125（CA125）、糖类抗原 153（CA153）、人绒毛膜促性腺激素（HCG）、糖分解烯醇酶（NSE）这 10 种肿瘤标志物的水平，并考察这些单项肿瘤标志物与多项联合检测胃癌的敏感度、特异度和准确度。**结果** 胃癌组除 HCG 之外，其余 9 种肿瘤标志物水平较对照组均明显升高（ $P<0.05$ ）。单项检测灵敏度、特异度及准确度最高的前三位肿瘤标记物，共计 4 种，分别为 CA724、CA199、CEA 及 AFP。CA724+CA199+CEA+AFP 四联联合检测的灵敏度、特异度及准确度最高，分别为 96.50%、97.94%、91.11%。**结论** 采用 Array-ELISA 联合检测 CA724、CA199、CEA 及 AFP 将大大提升胃癌的早期诊断水平。

**【关键词】** 胃癌；肿瘤标记物；微阵列酶联免疫法；联合检测

**【中图分类号】** R735 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2019)02-0004-04

## Value of screening and application of multiple combined tumor markers in the diagnosis of gastric cancer

CHEN Guoping, CHEN Jianming. Department of General surgery, the Affiliated Fuzhou Municipal Second Hospital, Xiamen University, Fuzhou, Fujian 350007, China

**【Abstract】 Objective** To explore the value of screening and detection of single and multiple combined tumor markers in the diagnosis of gastric cancer. **Methods** Array-ELISA was used to detect the level of the substance of ten tumor markers, including carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 242 (CA242), carbohydrate antigen 724 (CA724), carbohydrate antigen 50 (CA50), alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 153 (CA153), human chorionic gonadotropin (HCG), and saccharolytic enolase (NSE) in the serum of patients with gastric cancer and healthy subjects. The sensitivity, specificity and accuracy of these single tumor markers combined with multiple detection of gastric cancer were compared. **Results** In addition to HCG, the levels of the other nine tumor markers in the gastric cancer group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The top three single tumor markers with the highest sensitivity, specificity and accuracy were CA724, CA199, CEA and AFP. The sensitivity, specificity and

基金项目：2017 年福州市卫生计生科技计划中青年科研项目（2017-S-wq28）

accuracy of CA724+CA199+CEA+AFP was highest, which were 96.50%, 97.94%, 91.11% respectively. **Conclusion** The combination of Array-ELISA for detection of CA724, CA199, CEA and AFP will improve the early diagnosis of gastric cancer greatly.

【Key words】 gastric cancer; tumor markers; microarray enzyme-linked immunosorbent assay; combined detection

我国是胃癌高发大国,同时近来新发胃癌患者呈年轻化趋势,给家庭和社会带来了很大危害。因此,如何提高胃癌早期诊断水平,一直是我国胃癌工作者多年来集中精力研究的主要课题之一。近年来肿瘤标记物被广泛应用于生物化学、免疫组织化学或放射免疫等技术测定。目前国内对胃癌肿瘤标记物的研究多集中在癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 242(CA242)、糖类抗原 724(CA724),且研究的重点主要集中在单项指标的诊断效果上。扩大胃癌诊断肿瘤标记物的种类对于提高胃癌早期诊断水平具有重要作用。本课题通过微阵列酶联免疫法(Array-ELISA)检测胃癌患者、健康体检者血清中 CEA、CA199、CA242、CA724、糖类抗原 50(CA50)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、糖分解烯醇酶(NSE)这 10 种肿瘤标志物的水平,扩大胃癌诊断肿瘤标记物的种类,并考察这些单项肿瘤标志物与多项肿瘤标志物联合检测胃癌的敏感度和特异度。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**2017 年 9 月至 2018 年 9 月就诊于福州市第二医院门诊及住院部经组织病理学确诊的胃癌患者 80 例,其中男 58 例,女 22 例,年龄 25~78 岁,平均年龄为  $(46.2 \pm 2.5)$  岁。胃癌组病例的选取应遵循以下原则:采血检验前均无化疗、放疗及免疫治疗史,以减小因术后肿瘤标志物值下降而产生的误差,从而保证结果的准确性。另外选择 80 名健康人群为对照组,对照组病例的选取应排除引起 CEA、CA199、CA242、CA724、CA50、AFP、CA125、CA153、HCG、NSE 指标改变的一些常见疾病,主要有严重心、肝、肾功能不全患者,血液疾病患者,哺乳期、妊娠期患者,意识障碍患者及精神疾病患者。两组的年龄、性别、体质指数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法:

**1.2.1 血清标本的收集:**两组研究对象均清晨空腹采静脉血 4 mL,静置 30 min,室温 2 000 rpm 离心 5 min,取血清,置于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用。

**1.2.2 血清标本的 Array-ELISA 检测:**分别取 10

种肿瘤标记物标准品、质控品及血清标本各 50  $\mu\text{L}$ ,依次置于微孔板中进行第 1 次封口温育,注意加样过程的连续性,保证整个加样过程在 1 min 内完成。 $37^{\circ}\text{C}$  振荡反应 45 min,采用洗液重复洗板 3~4 次,在吸水纸上将微孔板拍干;然后加入酶标抗体工作液 50  $\mu\text{L}$  进行第二次温育,洗板 5 次后拍干;最后每孔依次加入 40  $\mu\text{L}$  发光液 A 及发光液 B,随即置于生物芯片阅读仪中读取检测结果。

**1.2.3 结果判定:**根据不同肿瘤标记物 Array-ELISA 试剂盒说明书提供的参考范围进行判断,其临界值分别为:CEA 5 ng/mL、CA199 35 U/mL、CA242 35 U/mL、CA724 6.5 U/mL、CA50 8.7 U/mL、AFP 20 ng/mL、CA125 35 U/mL、CA153 28 U/mL、HCG 3 ng/mL、NSE 13 ng/mL,大于上述值则判定为阳性,否则为阴性。联合检测的结果判定:标记物组合中只要有一项超过临界值,即判定为阳性,若组合中所有值都低于临界值,则为阴性。

**1.3 统计学分析:**采用 SPSS 19.0 统计学软件对试验结果进行统计分析。敏感度、特异度及准确度数据采用  $\chi^2$  检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,采用两样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清 10 种肿瘤标志物的水平比较:**胃癌组除 HCG 之外,其余 9 种肿瘤标志物水平较对照组均明显升高( $P < 0.05$ ,表 1)。

表 1 两组血清 10 种肿瘤标志物的水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

肿瘤标记物种类	胃癌组	对照组
CEA / (ng/mL)	$10.04 \pm 2.44^*$	$4.41 \pm 0.97$
CA199/ (U/mL)	$46.38 \pm 7.81^*$	$7.12 \pm 3.86$
CA242/ (U/mL)	$57.19 \pm 10.05^*$	$13.71 \pm 3.61$
CA724/ (U/mL)	$24.41 \pm 2.37^*$	$5.32 \pm 0.77$
CA50/ (U/mL)	$17.39 \pm 1.71^*$	$7.22 \pm 0.43$
AFP/ (ng/mL)	$34.24 \pm 8.18^*$	$1.14 \pm 1.25$
CA125/ (U/mL)	$51.02 \pm 11.07^*$	$18.03 \pm 7.87$
CA153/ (U/mL)	$53.82 \pm 15.41^*$	$10.24 \pm 5.15$
HCG/ (ng/mL)	$2.41 \pm 0.87$	$2.61 \pm 1.62$
NSE (ng/mL)	$15.89 \pm 3.23^*$	$8.39 \pm 2.52$

注:与对照组比较,  $*P < 0.05$ 。

**2.2 肿瘤标志物单项检测的灵敏度、特异度及准确度分析：**胃癌组患者 10 种肿瘤标志物单项检测的特异度、灵敏度与准确度结果见表 2。灵敏度最高的前 3 位分别是 CA724 (46.37%)、CA199 (44.90%) 及 CEA (40.34%)，特异度最高的前 3 位分别为 AFP (88.37%)、CA199 (85.15%) 及 CEA (83.42%)，准确度最高的前 3 位分别为 CA199 (70.48%)、CEA (64.59%)、CA724 (60.03%)。

表 2 不同肿瘤标志物单项检测的灵敏度、特异度及准确度 (%)

肿瘤标志物种类	灵敏度	特异度	准确度
CEA	40.34	83.42	64.59
CA199	44.90	85.15	70.48
CA242	26.56	78.53	52.39
CA724	46.37	81.94	60.03
CA50	35.88	66.61	57.55
AFP	28.96	88.37	41.73
CA125	19.63	80.82	52.21
CA153	14.32	75.53	39.67
HCG	8.95	80.33	36.44
NSE	5.50	76.44	36.44

**2.3 肿瘤标志物联合检测的灵敏度、特异度及准确度分析：**取上述单项检测灵敏度、特异度及准确度最高的前 3 位肿瘤标志物，共计 4 种，即 CA724、CA199、CEA 及 AFP 做联合检测，灵敏度、特异度及准确度最高均为 CA724+CA199+CEA+AFP 四联组合。见表 3。

表 3 不同肿瘤标志物联合检测的灵敏度、特异度及准确度 (%)

肿瘤标志物种类	灵敏度	特异度	准确度
CA724+CA199	80.58	86.03	73.52
CA724+CEA	73.86	88.23	76.39
CA724+AFP	76.90	92.53	75.21
CA199+CEA	70.25	90.39	70.80
CA199+AFP	73.28	93.15	74.47
CEA+AFP	70.94	92.72	76.88
CA724+CA199+CEA	86.66	94.82	84.35
CA724+CA199+AFP	91.04	96.01	83.37
CA724+CEA+AFP	92.32	95.33	86.61
CA199+CEA+AFP	89.15	94.44	82.83
CA724+CA199+CEA+AFP	96.50	97.94	91.11

### 3 讨论

我国作为胃癌高发国，预计在未来每年新生胃癌患者的发病率和死亡率仍将呈现出上升趋势<sup>[1]</sup>。

因此，提高胃癌早发现、早诊断能力一直是我国胃癌研究者多年来的研究重点。肿瘤标志物作为肿瘤细胞直接合成、分泌到患者血液、体液、细胞、组织中的化学物质，其含量远远超过健康人群的含量。通过生物化学、免疫组织化学或放射免疫等技术测定其含量可以了解肿瘤的组织发生、细胞分化、细胞功能，从而利于肿瘤的诊断、分类、预后判断等。目前，肿瘤单项标志物临床上主要应用于肿瘤早期筛查、恶性肿瘤高危人群的筛选等<sup>[2]</sup>。

现在，常用的消化道肿瘤标志物有 CEA、CA199、CA242、CA724 等。CEA 作为早期发现的肿瘤标志物在国际上应用普遍，其在胃癌、肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌中均有表达，但是有文章报道采取单项检测 CEA 存在着灵敏度及特异度不足等问题<sup>[3]</sup>。CA199 作为低聚糖类抗原，主要是由腺癌细胞合成并随导管引流到血液中，从而导致外周血中 CA199 水平升高，目前已应用到胰腺癌、胃癌、结直肠癌等疾病的良恶性鉴别中<sup>[4]</sup>。CA242 是与癌相关的糖链粘蛋白，在结肠癌和胆囊癌中的阳性检出率较高<sup>[5]</sup>。CA724 是胃癌诊断的辅助性指标，其对原发性胃癌具有良好的诊断效果<sup>[6]</sup>。

Array-ELISA 近年来被广泛地应用于生命科学领域，其主要优势是在保证相互无干扰的前提下获得多项指标定量检测结果。陈曲波等<sup>[7]</sup>采用 Array-ELISA 检测 6 项临床常见肿瘤标志物，结果表明 Array-ELISA 与电化学发光免疫分析 (ECLIA) 的检测结果具有良好一致性。

目前国内对胃癌肿瘤标志物的研究多集中在 CEA、CA199、CA242、CA724 这几种标志物上，且研究的重点主要集中在单项指标的诊断效果上。本课题通过 Array-ELISA 检测胃癌患者、健康体检者血清中 CEA、CA199、CA242、CA724、CA50、AFP、CA125、CA153、HCG、NSE 这 10 种肿瘤标志物的水平，扩大胃癌诊断肿瘤标志物的种类，并考察这些单项肿瘤标志物与多项联合检测胃癌的敏感度和特异度，探讨联合检测在胃癌前期诊断中的应用前景。结果表明除 HCG 之外，其余 9 种肿瘤标志物水平在胃癌患者体内均过度表达，较对照组均明显升高 ( $P < 0.05$ )，这一结果有助于扩大胃癌诊断肿瘤标志物的种类。此外，本研究还发现在 10 种肿瘤标志物中，诊断灵敏度、特异度及准确度最优的有 4 种，分别为 CA724、CA199、CEA 及 AFP，联合检测的效果要显著地

好于单项检测,这与国内的其他研究是保持一致的,同时发现四联组合较三联、二联具有更好的诊断灵敏度、特异度及准确度。

综上所述,采用 Array-ELISA 联合检测 CA724、CA199、CEA 及 AFP,有助于提升胃癌的早期诊断水平。

### 参考文献

- [1] 陈良,郑阳. 几种血清肿瘤标志物联合检测在胃癌诊断中的应用价值 [J]. 中国医药指南, 2016, 14 (9): 162-163.
- [2] 程群英,邹春标. 联合检测血清肿瘤标记物在恶性肿瘤诊断中的价值 [J]. 现代预防医学, 2015, 42 (22): 4221-4224.
- [3] 董晓微,崔学强,张俊华,等. 血清肿瘤标志物 CA19-9、

CA72-4、CEA、PG I 联合检测对胃癌的诊断及预后价值分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39 (17): 2185-2188.

- [4] 毛爱芹,张育荣,李宝奇,等. CA19-9、CA72-4 和 CEA 在阿帕替尼治疗胃癌患者中的变化及意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25 (5): 657-660.
- [5] 朱剑峰,李志辉,朱红静. CEA、CA199、CA724、CA242、CA125、CA50 对消化道肿瘤的诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29 (5): 501-502.
- [6] 潘妍. 胃癌患者血清中肿瘤标志物检测对于化疗疗效评估的意义研究 [J]. 中国继续医学教育, 2017 (11): 111-113.
- [7] 陈曲波,黄妩姣,黎翠翠,等. Array-ELISA 法和 ECLIA 法测定六项肿瘤标志物的比较研究 [J]. 检验医学, 2012, 27 (1): 4-7.